ITEM 217 : SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

- **Syndrome mononucléosique** = **hyperlymphocytose T polymorphe** : bénigne, fréquente, généralement asymptomatique.
- Présentation clinique : fièvre, adénopathies, angine, dysphagie, AEG…
- Diagnostic : NFS + frottis sanguin + réversibilité des anomalies de la lignée lymphoïde en quelques semaines.
- Principales étiologies : MNI, CMV, toxoplasmose, mais penser aussi au VIH.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	**NFS**			**Lymphocytose** > 4G/L (enfant > 12 ans et adulte), **hyperleucocytose** modérée (jusqu'à **30 G/L**) composé de : **- > 10 % de grandes cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles** = **cellules lymphoïdes atypiques** = grandes cellules mononucléées bleutées, **lymphocytes T cytotoxiques activés** en réponse à un pathogène le plus souvent viral (stimulation antigénique). - Rarement, AHAI, thrombopénie auto-immune voire pancytopénie peuvent être associées.
	Frottis sanguin			- **> 10 % de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales :** mélange de cellules petites, moyennes et grandes, avec un noyau de contour régulier ou non, à chromatine dense (mature), avec un cytoplasme abondant, de basophilie variable, parfois intense ou formant un liseré bleu en périphérie. - **Régression spontanée** des anomalies en quelques semaines. - Absence de blaste, autres lignées hématopoïétiques normales. ➙ Le **polymorphisme cellulaire** (présence de tous les aspects) est essentiel au diagnostic. *Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose **polymorphe**, en effet :* *- Leucémie aiguë lymphoblastique : lymphocytes immatures **monomorphes.*** *- Syndrome lymphoprolifératif chronique (LLC) : hyperlymphocytose mature **monomorphe.***
ÉTIOLOGIES PRINCIPALES	**Mono-nucléose infectieuse (MNI)** 80 %			= **Primo-infection à EBV** (cause la plus fréquente) : virus à ADN ayant un fort tropisme pour les cellules épithéliales et le tissu lymphoïdes des amygdales, infection des **lymphocytes B** entrainant leur prolifération, déclenchant la réponse humorale et l'expansion polyclonale transitoire des lymphocytes T CD8+. - **Transmission salivaire** (« maladie du baiser »), le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune. - **Primo-infection le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, mais environ 1/3 des adolescents développement une MNI.**
		C	Forme symptomatique typique	- Incubation longue = **2 à 6 semaines.** - **Fièvre persistante à 38 °C**, **syndrome pseudogrippal** (asthénie, myalgie). - **ADP douloureuses** : surtout **dans les aires cervicales y compris postérieures +/- diffuses.** - **Splénomégalie** modérée sans hépatomégalie (50 %). - **Angine ou pharyngite érythémateuse**, **érythémato-pultacée** ou **pseudo-membraneuse** (épargnant la luette). - **Purpura pétéchial du voile du palais.** - **Exanthème morbilliforme** avec faux rash du visage, ou **éruption maculeuse** généralisée, provoquée par la **prise d'ampicilline** (90 %) ou spontanée (surtout chez l'enfant) → pas une allergie à la pénicilline. - Régression spontanée, avec **asthénie persistante** ± **ADP** pendant 4 à 6 semaines.
			Forme compliquée	- **Hépatite aiguë.** - Hématologique : . **AHAI** (Coombs+) à agglutinines froides. . **Thrombopénie auto-immune.** . **Pancytopénie** modérée, exceptionnellement **aplasie médullaire.** - Neurologique : . **Neuropathie périphérique** (**paralysie faciale ++**). . **Syndrome de Guillain-Barré.** . **Méningite** ou **encéphalite.**
			Chez l'immuno-déprimé	Symptomatologie souvent grave : - Enfant avec déficit immunitaire grave (**syndrome de Purtilo** = **syndrome de Duncan**) : **lymphome** (70 % de décès). - VIH : **lymphome**, **leucoplasie chevelue de la langue.** - Transplanté : **lymphoprolifération EBV.**
		Bio	Examen évocateur	- **Cytolyse hépatique** modérée (élévation des transaminases sans cholestase associée). - Frottis sanguin : cellules en apoptose possible. - **MNI-test** : test peu sensible.

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Sérologie</td><td>= Examen de référence : en 1re intention chez l'enfant et l'adulte jeune.
- VCA (capside) : positivation des IgM en 1 semaine et des IgG en 2 semaines.
- EA (Early Ag) : positivation transitoire des IgG à la phase aiguë dans 80 % des cas.
- EBNA (Ag nucléaire) : positivation tardive des IgG après 2 à 3 mois.

<table><tr><td></td><td>IgM anti-VCA</td><td>IgG anti-VCA</td><td>IgG anti-EA</td><td>IgG anti-EBNA</td></tr><tr><td>Primo-infection</td><td>+</td><td>±</td><td>±</td><td>-</td></tr><tr><td>Infection ancienne</td><td>-</td><td>+</td><td>-</td><td>+</td></tr></table>→ Pas d'indication de la PCR EBV chez le sujet immunocompétent.</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="5">Cyto-mégalovirus (CMV)
5-7 %</td><td colspan="3">= 2e cause la plus fréquente : virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excrétas, par transmission verticale (transplacentaire ou périnatale) ou par transmission sanguine lors d'une transfusion (risque prévenu par déleucocytation) ou transplantation.
- Chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Primo-infection majoritairement asymptomatique.
- > 50 % de la population est porteuse du virus.</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Incubation = 3 semaines (contact avec de jeunes enfants ou nouvelles relations amoureuses).
- Fièvre prolongée > 2 semaines, asthénie, avec splénomégalie, ictère, cytolyse.
- Douleurs articulaires, myalgies, céphalées.
- Signes pulmonaires possibles : toux souvent sèche et quinteuse.
- Rare hépatomégalie, angine et ADP.</td></tr>
<tr><td></td><td>Immuno-déprimé</td><td>= Primo-infection ou réactivation possiblement graves :
- Pneumopathie interstitielle hypoxémique. - Colite.
- Encéphalite. - Choriorétinite.
- Hépatite sévère. - Syndrome de Guillain-Barré.</td></tr>
<tr><td></td><td>Femme enceinte</td><td>- Infection sévère :
• MFIU, hypotrophie, prématurité.
• Maladie des inclusions cytomégaliques : hépatosplénomégalie, ictère, thrombopénie, microcéphalie, choriorétinite, retard mental.
- Maladie à révélation tardive dans l'enfance : surdité, troubles du comportement.
La séroconversion maternelle impose une PEC médicale spécialisée.</td></tr>
<tr><td></td><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS-frottis : . Syndrome mononucléosique (inconstant chez l'immunodéprimé).
. Anémie hémolytique, neutropénie et thrombopénie possibles, souvent modérées.
- Cytolyse hépatique fréquente.
- Sérologie spécifique (primo-infection) : IgM anti-CMV ou ↗ du taux d'IgG sur 2 examens (deux semaines d'intervalle).
- Recherche du virus par PCR sanguine : dans les formes graves ou pour le suivi de greffe de moelle osseuse, après transplantation d'organe ou chez patient VIH+.</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="5">Toxo-plasmose
<1 %</td><td colspan="3">= Zoonose parasitaire à Toxoplasma gondii, protozoaire intracellulaire : contamination alimentaire (viande insuffisamment cuite, lait non pasteurisé) ou contact avec de la viande crue ou des animaux contaminés (surtout les chats), ou transmission par transfusion sanguine ou transplantation d'organe.
> 60 % des adultes sont immunisés.</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Primo-infection le plus souvent asymptomatique.
- Incubation = 1 à 2 semaines.
- Asthénie, fièvre, ADP cervicales postérieures, plus rarement généralisées.
- Épisode spontanément résolutif, mais l'asthénie persiste plusieurs semaines.</td></tr>
<tr><td></td><td>Immuno-déprimé</td><td>- Symptomatologie possiblement bruyante : lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire généralisées au foie, poumon, rein et à la moelle osseuse.</td></tr>
<tr><td></td><td>Transmission transplacentaire</td><td>- Avortement spontané possible en début de grossesse.
- Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels jusqu'à la cécité.</td></tr>
<tr><td></td><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS et frottis sanguin : syndrome mononucléosique ± hyperéosinophilie.
- Sérologie spécifique : IgM anti-toxoplasme ou ↗ des IgG sur 2 examens à deux semaines d'intervalle.
- Atteinte fœtale : IgM ou IgA quelques jours après la naissance, persistance d'IgG > 3 mois de vie.
- Patient immunodéprimé : possible recherche du parasite dans liquides biologiques.</td></tr>
</table>

		TTT	- Évolution bénigne sans traitement chez l'immunocompétent. - Traitement chez la femme enceinte (spiramycine), dans les formes sévères, chez l'immunodéprimé (pyriméthamine + sulfadiazine + acide folique).
AUTRES	**Primo-infection VIH**		- Notion de rapports sexuels à risque ou de toxicomanie intra-veineuse. - Primo-infection souvent symptomatique : tableau polymorphe, non spécifique. - **Syndrome mononucléosique**, associé à un **syndrome pseudogrippal**, des **signes cutanéo-muqueux** (pharyngite, angine, ulcérations buccales et génitales), **ADP, rash cutané** (éruption maculo-papuleuse)**, diarrhée.** **- Symptômes neurologiques** : méningite lymphocytaire, encéphalite, mononeuropathie. - **Splénomégalie fréquente.** - Anomalies biologiques : **syndrome mononucléosique** souvent atypique, thrombopénie, cytolyse hépatique, hypergammaglobulinémie polyclonale. - Diagnostic précoce : . **Antigénémie p24** : positif 15 jours après infection, pendant 1-2 semaines. . **ARN VIH plasmatique** : positif 10 jours après infection. - Confirmation *a posteriori* par la **sérologie VIH.**
	- Virose : . **Hépatite virale aiguë (VHA++).** . **Rubéole** et autres maladies éruptives de l'enfance (HHV6, adénovirus). . **Dengue** (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques). . **Grippe.** - Infection bactérienne : **rickettsiose**, **brucellose**, **listériose, syphilis secondaire, typhoïde.** - Infection parasitaire dont le **paludisme.** - Prise médicamenteuse (**DRESS**) : . Antibiotiques (sulfamides, bêta-lactamines), anticonvulsivants, allopurinol. . Délai de 2-6 semaines. . Éruption cutanée à type d'érythème +/- érythrodermie. . Polyadénopathies. . Fièvre. . Hyperéosinophilie associée au syndrome mononucléosique. . Cytolyse hépatique, altération de la fonction rénale. - Autres : **maladie du greffon vs hôte**, **maladie sérique**, maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde).		